



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 6月16日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第169419号

出願人
Applicant(s):

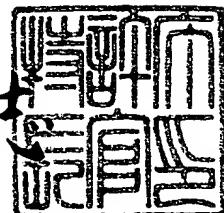
味の素株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

1999年 8月17日

特許庁長官
Commissioner
Patent Office

伴佐山達志



【書類名】 特許願

【整理番号】 P6616AJ

【提出日】 平成11年 6月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A23L 1/236

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 綱野 裕右

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 湯沢 和子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 竹本 正

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 中村 良一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080229

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 康昌

【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第264252号

【出願日】 平成10年 9月18日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

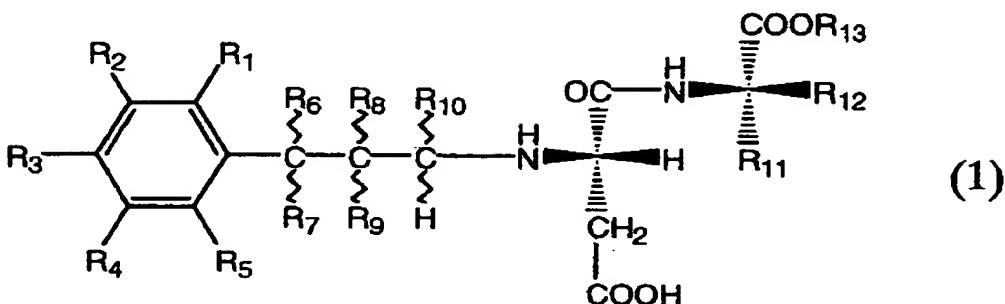
【発明の名称】 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で示されるN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)。

【化1】



上記一般式(1)中、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、又はR₁とR₂とは、若しくはR₂とR₃とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

但し、ここでR₁とR₂とが、又はR₂とR₃とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、R₄、R₅及び一緒にならない場合のR₁又はR₃はそれぞれ相互に独立していて前記置換基の何れかを表す。

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又はR₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

但し、ここでR₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基

はそれぞれ相互に独立して前記置換基の何れかを表す。

R_{11} は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシリメチル基、フェニル基、シクロヘキシリル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシリル基から選ばれる置換基を、 R_{12} は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、及び R_{13} は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

但し、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の全てが同時に水素原子を表す誘導体、 R_6 がメチル基を、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基をそれぞれ表す誘導体、並びに R_2 がメトキシ基を、 R_3 が水酸基を、 R_{10} がメチル基を、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

【請求項2】

式中、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項3】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項4】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項5】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項6】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がp-ヒドロキシベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項7】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がシクロヘキシリメチル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項8】

式中、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{11} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項9】

式中、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項10】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項11】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項12】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項13】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R

7、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_8 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項14】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項15】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項16】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項17】

式中、 R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項18】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項19】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項20】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} が

ベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項21】

式中、R₂がメトキシ基であり、R₃が水酸基であり、R₁、R₄、R₅、R₈、R₉、R₁₀及びR₁₂が水素原子であり、R₆とR₇とが一緒になってテトラメチレン基であり、R₁₁がベンジル基であり、R₁₃がメチル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項22】

式中、R₂が水酸基であり、R₃がメトキシ基であり、R₁、R₄、R₅、R₈、R₉、R₁₀及びR₁₂が水素原子であり、R₆及びR₇がメチル基であり、R₁₁がベンジル基であり、R₁₃がエチル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項23】

式中、R₂が水酸基であり、R₃がメトキシ基であり、R₁、R₄、R₅、R₈、R₉、及びR₁₀が水素原子であり、R₆、R₇、R₁₂及びR₁₃がメチル基であり、R₁がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項24】

式中、R₆とR₇の置換基が異なる場合、R₆が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1～7及び12何れか記載の誘導体。

【請求項25】

式中、R₈とR₉の置換基が異なる場合、R₈が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1及び13何れか記載の誘導体。

【請求項26】

式中、R₁₀が水素原子以外の置換基である場合、R₁₀が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである請求項1記載の誘導体。

【請求項27】

請求項1記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。

更に、甘味剤用の担体又は增量剤を含んでいてもよい。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルチームがあるが安定性にやや問題が残されている。国際特許WO 94/11391号公開公報には、アスパルチームを構成するアスパラギン酸の窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体の甘味倍率が著しく向上することが記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として3, 3-ジメチルブチル基を導入したN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度はシュークロースの10000倍と報告されている(2, 5, 10%のシュークロース溶液と比較)。3, 3-ジメチルブチル基以外に20種類の置換基を導入したアスパルチーム誘導体が記載されているが、これらの甘味度は全て2500倍以下と報告されている。アルキル基として3-(置換フェニル)プロピル基を導入した誘導体も記載されており、その中で比較的甘味度が高い誘導体としてN-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度1500倍、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度2500倍と報告されている。しかしこれらの誘導体の甘味度はN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの10000倍には及ばない。また、3-フェニルプロピル基の3位に更にメチル基を導入

した構造である置換基、即ち3-フェニルプロピル基をアルキル基として持つN-[N-[(R S)-3-フェニルプロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は1200倍と報告されており、3位にメチル基が導入されたことにより、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルに比べ若干甘味度が低下している。また、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのプロピル基の1位にメチル基を導入した構造であるN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-(R S)-1-メチルプロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は500倍と報告されており、1位にメチル基が導入されたことにより、著しく甘味度が低下している。更に、L-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルと置き換えた例としてN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルが記載されているが、この誘導体の甘味度は4000倍と報告されている。このような状況下、甘味度に優れた低カロリーの甘味剤の開発が求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、安全性に優れ、上記N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルと同等又はこれ以上の甘味度を有する新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有する低カロリー甘味剤等を提供することにある。

【0004】

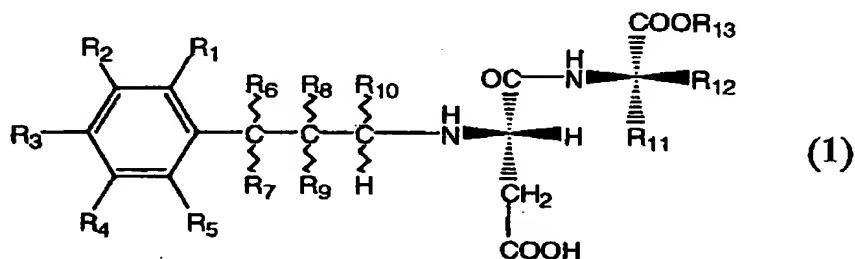
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、前記課題を解決すべく、フェニル基上に種々の置換基を有しあつ主鎖上に1から4個のアルキル置換基を有する、3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体又は(2-フェニルエチル)アルキルケトン誘導体等を用い、還元的アルキル化反応により、アスパルテーム及びアス

パルテーム誘導体（アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）を構成するアスパラギン酸の窒素原子上に種々の3-（置換フェニル）プロピル基〔例えば3,3-ジアルキル-3-（置換フェニル）プロピル基、又は（RS）-3-アルキル-3-（置換フェニル）プロピル基等〕を導入した種々の化合物を合成してそれらの甘味度を調べた。その結果、甘味倍率の点で上記国際特許WO94/11391号公開公報に記載の甘味度1200倍と報告されているN-[N-[(RS)-3-フェニルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステル、甘味度4000倍と報告されているN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-チロシン1-メチルエステル等は言うに及ばず、甘味度10000倍と報告されているN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルを遙かに上回るものがあり、特に下記一般式（1）で示される化合物が甘味剤として優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。即ち本発明は下記一般式（1）で示されるN-アルキルアスパチルジペプチド誘導体（塩の形態にあるものを含む。）並びにこれを含有する甘味剤及び食品等の製品に存する。

【0005】

【化2】



【0006】

上記式中、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、

又はR₁とR₂とは、若しくはR₂とR₃とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

【0007】

但し、ここでR₁とR₂とが、又はR₂とR₃とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、R₄、R₅、及び一緒にならない場合のR₁又はR₃はそれぞれ相互に独立して前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

【0008】

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀はそれぞれ相互に独立して、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又はR₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

【0009】

但し、ここでR₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立して前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

【0010】

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0011】

R₆とR₇とが、若しくはR₈とR₉とが異なる置換基を表す場合、又はR₁₀が水素原子以外の置換基を表す場合、R₆とR₇とが結合する炭素原子、R₈とR₉とが結合する炭素原子、及びR₁₀が結合する炭素原子の立体配置には制限がない(例えば、それぞれ独立して(R)、(S)、(RS)等)。

【0012】

R₁₁は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシリメチル基、フェニル基、シクロヘキシリル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシリルエチル基から選ばれる置換基を、R₁₂は水素原子及び炭素数が1から3のアルキ

ル基から選ばれる置換基を、及びR₁₃は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

【0013】

但し、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の全てが同時に水素原子を表す誘導体、R₆がメチル基を、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉、R₁₀及びR₁₂が同時に水素原子を、R₁₁がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体、並びにR₂がメトキシ基を、R₃が水酸基を、R₁₀がメチル基を、R₁、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈及びR₉が同時に水素原子を、R₁₁がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体には上記一般式(1)で示される化合物が含まれ、更にその塩の形態にあるものが含まれる。上記誘導体を構成するアミノ酸のうち、アスパラギン酸はL-体であるが、その他のアミノ酸は、L-体であってもD-体であってもよい。

【0015】

本発明の化合物には、好ましい形態として下記の化合物が含まれる。

【0016】

[1] 上記一般式(1)で示される化合物。

但し、上記一般式(1)において、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ相互に独立していて、水素原子(H)、水酸基(OH)、炭素数が1から3のアルコキシ基(OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃等)、炭素数が1から3のアルキル基(CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃等)、炭素数が2又は3のヒドロキシアルキオキシ基(O(CH₂)₂OH、OCH₂CH(OH)CH₃等)から選ばれる置換基、又はR₁とR₂とは、若しくはR₂とR₃とは一緒になってメチレンジオキシ基(OCH₂O)である。

【0017】

但し、ここでR₁とR₂とが、又はR₂とR₃とが一緒になってメチレンジオキシ基である場合、R₄、R₅、及び一緒にならない場合のR₁又はR₃はそれぞれ相互

に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。

【0018】

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であるか、又は R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基 (CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 等) である。

【0019】

但し、ここで R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基である場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基である。

【0020】

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0021】

R_6 と R_7 とが、若しくは R_8 と R_9 とが異なる置換基である場合、又は R_{10} が水素原子以外の置換基である場合、 R_6 と R_7 とが結合する炭素原子、 R_8 と R_9 とが結合する炭素原子、及び R_{10} が結合する炭素原子の立体配置に制限はなく、(R)、(S)、(RS)等の何れでもよい。

【0022】

R_{11} は水素原子、ベンジル基 ($CH_2C_6H_5$)、p-ヒドロキシベンジル基 ($CH_2C_6H_5-p-OH$)、シクロヘキシルメチル基 ($CH_2C_6H_{11}$)、フェニル基 (C_6H_5)、シクロヘキシル基 (C_6H_{11})、フェニルエチル基 ($CH_2CH_2C_6H_5$)及びシクロヘキシルエチル基 ($CH_2CH_2C_6H_{11}$)から選ばれる置換基であり、 R_{12} は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であり、 R_{13} は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基である。

【0023】

但し、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の全てが同時に水素原子である化合物、 R

R_6 がメチル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が同時に水素原子であり、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物、並びに R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が同時に水素原子であり、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物は除かれる。

【0024】

- [2] R_6 がメチル基である上記[1]記載の化合物。
- [3] R_7 がメチル基である上記[2]記載の化合物。
- [4] R_8 、 R_9 及び R_{10} が水素原子である上記[3]記載の化合物。
- [5] R_{10} がメチル基である上記[1]～[3]記載の化合物。

【0025】

- [6] R_6 と R_7 とが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0026】

- [7] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 の全てが水素原子である化合物を除く上記[2]記載の化合物。

【0027】

- [8] R_6 がメチル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} が全て水素原子である上記[1]記載の化合物。

【0028】

- [9] R_6 が炭素数2又は3のアルキル基である上記[1]記載の化合物。
- [10] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0029】

- [11] R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_2 が水素原子、水酸基、炭素数が2若しくは3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2若しくは3のヒドロキシアルキオキシ基から選ばれる置換基、又は、 R_2 と、 R_1 若しくは R_3 の何れかとが一緒になってメチレンジオキシ基である上記[1]記載の化合物。

【0030】

[12] R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_3 が水素原子、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2若しくは3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は、 R_3 と、 R_2 若しくは R_4 の何れかとが一緒になってメチレンジオキシ基である上記[1]記載の化合物。

【0031】

[13] R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_{11} が水素原子、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基($CH_2CH_2C_6H_5$)及びシクロヘキシルエチル基($CH_2CH_2C_6H_{11}$)から選ばれる置換基である上記[1]記載の化合物。

【0032】

[14] R_6 及び R_7 が水素原子であり、 R_{10} が炭素数が2又は3のアルキル基である上記[1]記載の化合物。

【0033】

[15] R_6 及び R_7 が水素原子であり、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0034】

[16] R_6 、 R_7 及び R_{10} が水素原子であり、 R_8 と R_9 のうち少なくとも1つが炭素数が1から3のアルキル基であるか、又は R_8 及び R_9 が一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0035】

[17] R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0036】

[18] R_2 が水酸基であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_1

R_2 が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0037】

[19] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0038】

[20] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_5 がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0039】

[21] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がp-ヒドロキシベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0040】

[22] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がシクロヘキシリメチル基である上記[1]記載の化合物。

【0041】

[23] R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0042】

[24] R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0043】

[25] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} が

ベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0044】

[26] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0045】

[27] R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0046】

[28] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_8 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0047】

[29] R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0048】

[30] R_1 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0049】

[31] R_1 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0050】

[32] R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0051】

[33] R_2 がメチル基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_1 がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0052】

[34] R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0053】

[35] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0054】

[36] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 と R_7 とが一緒になってテトラメチレン基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がメチル基である上記[1]記載の化合物。

【0055】

[37] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_7 がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がエチル基である上記[1]記載の化合物。

【0056】

[38] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0057】

[39] R_6 が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(R S)の何れかである上記[17]～[22]及び[27]記載の化合物。

【0058】

[40] R_8 が結合する炭素原子の立体配置が（R）、（S）及び（RS）の何れかである上記[28]記載の化合物。

【0059】

[41] R_{10} が結合する炭素原子の立体配置が（R）、（S）及び（RS）の何れかである上記[1]記載の化合物。

本発明には、好ましい形態として更に以下の発明も含まれる。

【0060】

[42] 本発明の前記誘導体を有効成分として含有する甘味剤、甘味が付与された食品その他の製品。更に、この中に甘味剤用の担体又は增量剤を含んでいてもよい。

【0061】

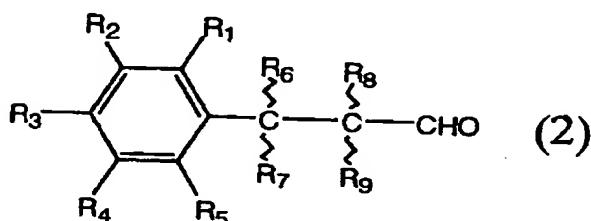
[43] 甘味が要求される製品（飲食品、医薬品、口内衛生品等）に本発明の誘導体を含有させる（混合、添加）甘味付与方法。

【0062】

[44] 下記一般式（2）で示されるアルデヒドと、下記一般式（3）で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、 R_{10} が水素原子である上記一般式（1）に示される化合物の製造方法。

【0063】

【化3】



【0064】

但し上記一般式（2）中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9

は上記一般式(1)中のR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈及びR₉と同じ意味を表す。

【0065】

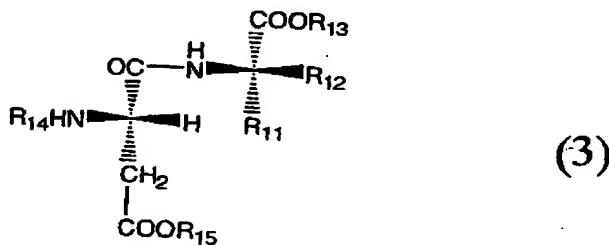
更に上記一般式(2)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0066】

またR₆とR₇とが、又はR₈とR₉とが同一の置換基でない場合、R₆及びR₇が、又はR₈及びR₉が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び(RS)等の何れでもよい。

【0067】

【化4】



【0068】

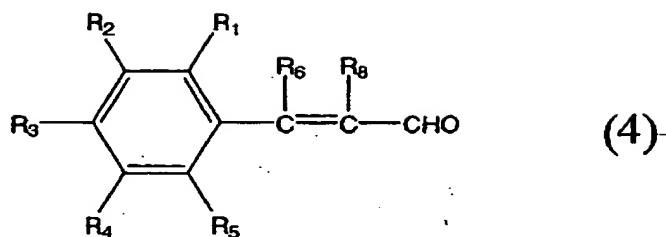
但し上記一般式(3)中、R₁₁、R₁₂及びR₁₃は上記一般式(1)中のR₁₁、R₁₂及びR₁₃と同じ意味を表し、R₁₄は水素原子又は当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基を、R₁₅は水素原子又はベンジル基若しくはt-ブチル基等のカルボキシル基の保護に用いることのできる置換基を、それ表す。

【0069】

[45] 下記一般式(4)で示されるアルデヒドと、上記一般式(3)で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、R₇、R₉及びR₁₀が水素原子である上記一般式(1)に示される化合物の製造方法。

【0070】

【化 5】



[0071]

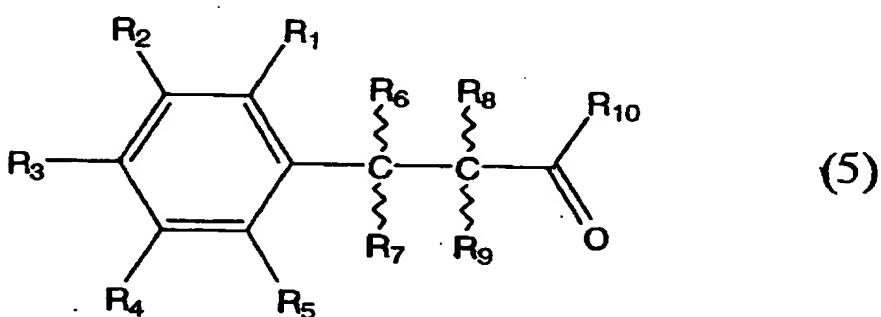
但し上記一般式(4)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_8 は上記一般式(1)中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_8 と同じ意味を表す。

【0072】

[4 6] 下記一般式（5）で示されるアルデヒドと、上記一般式（3）で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、上記一般式（1）に示される化合物の製造方法。

【0073】

【化 6】



【0074】

但し、上記一般式(5)中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 及び R_{10} は上記一般式(1)中の $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 及び R_{10} と同じ意味を表す。

[0075]

更に上記一般式(5)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方

向に制限はない。

【0076】

また R_6 と R_7 とが、又は R_8 と R_9 とが同一の置換基でない場合、 R_6 及び R_7 が、又は R_8 及び R_9 が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び (RS) 等の何れでもよい。

【0077】

上記 [44]～[46] 記載の製造方法は、当該還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含んでおればよく、更にそれ以外の工程を含むものでもよく、当該還元的アルキル化の条件化で反応させる工程の後に、脱保護のための工程や塩を形成させるための工程等の、それぞれ目的とする化合物を得るための任意の工程を含むものであってもよい。

【0078】

当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基としては、ベンジルオキシカルボニル基等の通常そのために使用可能な置換基を当該条件に応じて任意に選択することができる。当該還元的アルキル化の条件には、それ自体公知の又は将来開発される適当な還元条件、例えば金属水素化物等を用いる条件等を適宜選択することができる。

【0079】

また本発明には好ましい形態として、上記一般式 (2)、(4) 又は (5) で示されるアルデヒドが水酸基を有するものである場合、その水酸基が適当な保護基 (例えばベンジル基) により保護されたアルデヒドを用いた上記 [44]～[46] 記載の製造方法も含まれる。

【0080】

本発明の誘導体に含まれる本発明の化合物の塩としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとのアンモニウム塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩、クエン酸、酢酸等の有機酸との塩及びサッカリン (saccharin)、アセスルフェーム (acesulfame)、シクラミン酸 (cyclamic acid)、グリチルリチン酸 (glycyl

rrhizic acid) 等の他の甘味剤との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

【0081】

本発明のN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテム或いはアスパルテーム誘導体（アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）を、フェニル基上に種々の置換基を持ち、なおかつ主鎖上に1から4個のアルキル置換基を持つ3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば水素／パラジウム炭素触媒）とを用いて還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のペプチド合成法（泉屋等 ペプチド合成の基礎と実験：丸善 1985.1.20 発行）に従って得ることができる β 位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテム誘導体（例えば β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル）を、上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えばNaB(OAc)₃H）とを用いて還元的にアルキル化（A.F. Abdel-Magidら Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)）した後に保護基を除去する方法、或いは必要に応じて不飽和結合を還元剤で飽和する方法によって得ができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限るものではない。上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体の代わりにこれらのアセタール或いはケタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド或いはケトン成分として用いられ得ることはもちろんである。

【0082】

本発明の誘導体、即ち本発明の化合物及びその塩の形態は、官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが解った。例えばN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの甘味度は約70000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)

－3－メチルブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステルの甘味度は約70000倍(対砂糖)、N－[N－[3－(3－ヒドロキシ－4－メチルフェニル)－3－メチルブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステルの甘味度は約60000倍(対砂糖)、N－[N－[(R S)－3－(3－ヒドロキシ－4－メトキシフェニル)ブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステルの甘味度は約50000倍(対砂糖)であった。また、N－[N－[3－(3－メトキシ－4－ヒドロキシフェニル)－3－メチルブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、72.0°Cにおける半減期は34.4時間であり、N－[N－(3,3－ジメチルブチル)－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステル(同条件で半減期31.4時間)とほぼ同等であった。

また、アスパルテーム、N－[N－(3,3－ジメチルブチル)－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステル、N－[N－[3－(3－ヒドロキシ－4－メトキシフェニル)－3－メチルブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステル、及びN－[N－[3－(4－ヒドロキシフェニル)－3－メチルブチル]－L－α－アスパルチル]－L－フェニルアラニン 1－メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、70.0°Cにおける半減期を測定したところ、それぞれ23.5時間、38.3時間、44.5時間及び43.6時間であった。

【0083】

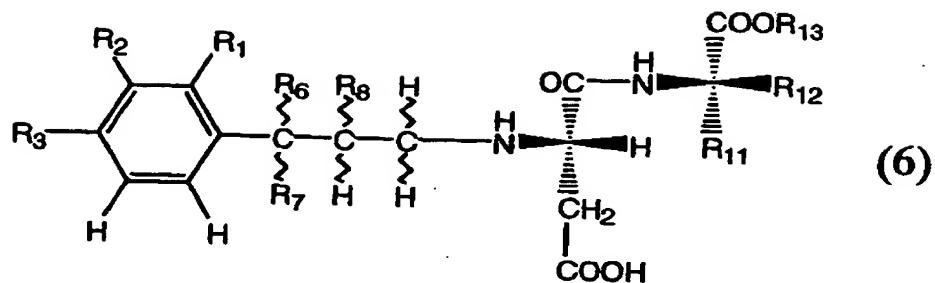
合成したいくつかのN－アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体(下記一般式(6)で示される。)について構造と官能試験の結果を表1に示す。

【0084】

表1の結果から明らかなように、本発明の新規誘導体が甘味度において特に優れていることが理解される。

【0085】

【化7】



【0086】

N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

【表 1】

番号	化合物							甘味		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	倍数 ^{*)}
1	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	16000
2	H	OH	H	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	12000
3	H	OCH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
4	H	OH	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	50000
5	H	OCH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -p-OH	H	CH ₃	25000
6	H	OH	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₄ 1	H	CH ₃	40000
7	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
8	H	H	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
9	H	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	40000
10	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	70000
11	H	CH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	50000
12	H	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	5000
13	OH	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	8000
14	OH	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	20000
15	OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
16	H	OCH ₂ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
17	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
18	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	70000
19	H	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	60000
20	H	OCH ₃	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000	
21	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₃	15000
22	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	40000

*) 4%シュークロース水溶液と比較した値

【0087】

なお、本発明の誘導体（本発明の化合物及びその塩の形態にあるものも含む。）を甘味剤として使用する場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤と併用してもよいことはもちろんである。

【0088】

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により担体及び／又は增量剤を使用してもよく、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、增量剤等を使用することができる。

【0089】

本発明の誘導体は甘味剤又は甘味剤成分として使用することができるが、更に甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができる。更に、本発明の誘導体を含有し甘味が付与された製品の形態として、また甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法において本発明の誘導体を使用することができ、その使用方法等については、従来法その他公知の方法に従うことができる。

【0090】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。なお、本発明の範囲は以下の実施例の範囲に限定されるものではない。

【0091】

なお、NMRスペクトルはVarian Gemini-300 (300MHz)により、MSスペクトルはThermo Quest TSQ700により測定した。

【0092】

（実施例1）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号10）の合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 703 mg (1.45ミリモル) に 4 N-HCl / ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 57 mg (1.45ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0093】

上記 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) 15 ml に溶解し、この溶液を 0°C に保った。これに、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒド 432 mg (1.45ミリモル)、酢酸 0.083 ml (1.45ミリモル) 及び NaB(OAc)₃ H 462 mg (2.18ミリモル) を加え、0°C で 1 時間、更に室温で 1 夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 mg (1.25ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0094】

上記 N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 mg (1.25ミリモル) をメタノール 25 ml と水 2 ml の混合溶媒に溶解し 10 % パラジウム炭素 (50 % 含水) 350 mg を加えた。これを水素雰囲気下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓を PTLC で精製

してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル400mg (0.82ミリモル) を固体として得た。

【0095】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.60-6.65 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (br s, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度(対砂糖) 70000倍

【0096】

(実施例2)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(表1 化合物番号7)の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率72.2%で固体として得た。

【0097】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (s, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 2.95-3.07 (dd, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.14

-7.28 (m, 7H), 8.43 (d, 1H)。

ESI-MS 471.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 25000倍

【0098】

（実施例3）

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号8）の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64.5%で固体として得た。

【0099】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (s, 6H), 1.58-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.85-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.10-7.27 (m, 5H), 8.44 (d, 1H), 9.15 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 25000倍

【0100】

（実施例4）

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号9）の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メ

チルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率62.2%で固体として得た。

【0101】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 3H), 2.25-2.33 (dd, 1H), 2.86-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度(対砂糖) 40000倍

【0102】

(実施例5)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-(α -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステル(表1 化合物番号22)の合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-(α -メチル)フェニルアラニン メチルエステルを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-(α -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率77.2%で固体として得た。

【0103】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.18 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.18-2.38 (m, 4H), 3

. 00 (d, 1 H), 3. 19 (d, 1 H), 3. 36-3. 42 (m, 1 H), 3. 49 (s, 3 H), 3. 72 (s, 3 H), 6. 67 (d d, 1 H), 6. 74 (d, 1 H), 6. 80 (d, 1 H), 7. 02-7. 06 (m, 2 H), 7. 20-7. 30 (m, 3 H), 8. 29 (b r s, 1 H), 8. 75 (b r s, 1 H)。

ESI-MS 501. 3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 40000倍

【0104】

（実施例6）

N-[N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号13）の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64. 5%で固体として得た。

【0105】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1. 26 (s, 6 H), 1. 84-2. 30 (m, 6 H), 2. 88 (d d, 1 H), 3. 02 (d d, 1 H), 3. 32-3. 38 (m, 1 H), 3. 59 (s, 3 H), 4. 45-4. 54 (m, 1 H), 6. 68-6. 78 (m, 3 H), 6. 96-7. 06 (m, 2 H), 7. 12-7. 30 (m, 5 H), 8. 50 (d, 1 H), 9. 30 (b r s, 1 H)。

ESI-MS 457. 4 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 8000倍

【0106】

（実施例7）

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチ

ル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号14) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率44.1%で固体として得た。

【0107】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.22 (s, 6H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.26 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 20000倍

【0108】

(実施例8)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号15) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率45.1%で固体として得た。

【0109】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1. 23 (s, 6 H), 1. 82-2. 20 (m, 5 H), 2. 14 (s, 3 H), 2. 25 (dd, 1 H), 2. 88 (dd, 1 H), 3. 01 (dd, 1 H), 3. 33-3. 39 (m, 1 H), 3. 58 (s, 3 H), 4. 46-4. 54 (m, 1 H), 6. 51 (d, 1 H), 6. 87 (s, 1 H), 6. 90 (d, 1 H), 7. 10-7. 23 (m, 5 H), 8. 51 (d, 1 H), 9. 20 (br s, 1 H)。

ESI-MS 471. 2 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 25000倍

【0110】

（実施例9）

N-[N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号16）の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率69. 7%で固体として得た。

【0111】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1. 16 (s, 6 H), 1. 60-1. 70 (m, 2 H), 2. 05-2. 20 (m, 3 H), 2. 27 (dd, 1 H), 2. 89 (dd, 1 H), 3. 03 (dd, 1 H), 3. 31-3. 35 (m, 1 H), 3. 59 (s, 3 H), 4. 46-4. 54 (m, 1 H), 5. 94 (s, 2 H), 6. 72 (dd, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 6. 88 (d, 1 H), 7. 15-7. 28 (m, 5 H), 8. 44 (d, 1 H)。

ESI-MS 485. 4 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 30000倍

【0112】

(実施例10)

N-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号17) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率66.0%で固体として得た。

【0113】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.25-2.32 (dd, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.00-3.06 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 5H), 8.44-8.47 (d, 1H)。

ESI-MS 485.5 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 30000倍

【0114】

(実施例11)

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号18) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパル

チル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 63.2% で固体として得た。

【0115】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (s, 6H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.73 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 9.01 (brs, 1H)。

ESI-MS 471.4 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 70000 倍

【0116】

(実施例 12)

N-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(表1 化合物番号20)の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに 2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]アセトアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にして N-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 68.4% で固体として得た。

【0117】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1.48-1.82 (m, 10H), 2.00-2.16 (m, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.14-

7. 28 (m, 5 H), 8. 44 (d, 1 H), 8. 70 (br s, 1 H)。

ESI-MS 513.4 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 30000倍

【0118】

（実施例13）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステル（表1 化合物番号21）の合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステルを総収率56.1%で固体として得た。

【0119】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1. 09-1. 13 (m, 9 H), 1. 58-1. 67 (m, 2 H), 2. 08-2. 37 (m, 4 H), 2. 86-2. 93 (dd, 1 H), 2. 99-3. 06 (dd, 1 H), 3. 32-3. 37 (m, 1 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 00-4. 07 (m, 2 H), 4. 44-4. 51 (m, 1 H), 6. 62-6. 65 (d, 1 H), 6. 74-6. 81 (m, 2 H), 7. 15-7. 27 (m, 5 H), 8. 46 (d, 1 H), 8. 78 (br s, 1 H)。

ESI-MS 501.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 15000倍

【0120】

（実施例14）

N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号3）の合成

実施例1と同様にして得た β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル419mg (1.09ミリモル) をTHF 10mlに溶解し、この溶液を0°Cに保った。これに、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナール308mg (1.09ミリモル)、酢酸0.062ml (1.09ミリモル) 及びNaB(OAc)₃H 345mg (1.63ミリモル) を加え、0°Cで1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル534mg (0.82ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0121】

上記N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル534mg (0.82ミリモル) をメタノール20mlと水1mlの混合溶媒に溶解し10%パラジウム炭素 (50%含水) 200mgを加えた。これを水素雰囲気下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓をPTLCで精製してN-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.69mg (0.57ミリモル) を固体として得た。

【0122】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (2d, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.03-3.09 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 4.

5.0-4.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H),
6.72 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.50 (br d,
1H), 8.70 (br s, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 30000倍

【0123】

（実施例15）

N-[N-[（RS）-3-（4-メトキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号1）の合成

3-（3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル）-2-ブテナールの代わりに3-（4-メトキシフェニル）-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[（RS）-3-（4-メトキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率37.3%で固体として得た。

【0124】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1.09 (d, 1.5H), 1.11 (d, 1.5H), 1.54 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.02-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 6.83 ((d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H)

ESI-MS 457.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 16000倍

【0125】

（実施例16）

N-[N-[（RS）-3-（3-ヒドロキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号

2) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[*(RS)*-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率31.1%で固体として得た。

【0126】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.26-2.34 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 4.53 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 443.2 (MH^+)

甘味度(対砂糖) 12000倍

【0127】

(実施例17)

N-[N-[*(RS)*-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(表1 化合物番号4)の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[*(RS)*-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率38.8%で固体として得た。

【0128】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 3H), 2.28 (dd, 1H), 2.56 (

m, 1 H), 2. 86-3. 00 (m, 1 H), 3. 02-3. 12 (dd, 1 H), 3. 29-3. 40 (m, 1 H), 3. 60 (s, 1. 5 H), 3. 61 (s, 1. 5 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 53 (m, 1 H), 6. 53 (d, 1 H), 6. 60 (d, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 7. 15-7. 26 (m, 5 H), 8. 46 (m, 1 H), 8. 75 (brs, 1 H)。

ESI-MS 473. 3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 50000倍

【0129】

（実施例18）

N-[N-[3-((RS)-3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号6）の合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-3-シクロヘキシル-L-アラニン メチルエステルを、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率41.7%で固体として得た。

【0130】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 0. 75-1. 34 (m, 5 H), 1. 11 (d, 3 H), 1. 50-1. 70 (m, 10 H), 2. 18-2. 28 (m, 2 H), 2. 35-2. 45 (m, 2 H), 2. 58-2. 65 (m, 1 H), 3. 27-3. 36 (m, 1 H), 3. 60 (m, 3 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 35 (m, 1 H), 6. 53-6. 60 (m, 1 H), 6. 61 (d, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 8. 44 (m, 1 H), 8. 80 (brs, 1 H)。

ESI-MS 479.4 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 40000倍

【0131】

（実施例19）

N-[N-[（RS）-3-（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステル（表1 化合物番号5）の合成

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-チロシン メチルエステルを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[（RS）-3-（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルを総収率37.5%で固体として得た。

【0132】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (d, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 6.53-6.75 (m, 5H), 6.96 (d, 2H), 8.49 (brd, 1H), 8.75 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 489.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 25000倍

【0133】

（実施例20）

N-[N-[（RS）-3-（3-メチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号11）の合成

3-（3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル）-2-ブテナールの代わりに3-（3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル）-2-ブテナールを用い

る以外は実施例14と同様にしてN-[N-[（R S）-3-（3-メチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率19.7%で固体として得た。

【0134】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.09 (m, 3H), 1.49-1.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 3H), 2.17-2.33 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 8.47-8.50 (m, 1H), 9.02 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.2 (MH $^+$)

甘味度（対砂糖） 50000倍

【0135】

（実施例21）

N-[N-[3-（3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル）-（R S）-2-メチルプロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号12）の合成

3-（3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル）-2-ブテナールの代わりに3-（3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル）-2-メチル-2-プロペナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[3-（3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル）-（R S）-2-メチルプロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率45.6%で固体として得た。

【0136】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.68-0.85 (m, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.08-2.37 (m, 2H), 2.27-2.30 (d, 4H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.48-4.59

(m, 1 H), 6.49-6.59 (m, 2 H), 6.77-6.80 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 5 H), 8.57-8.58 (m, 1 H), 8.92 (br s, 1 H)。

ESI-MS 473.4 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 5000倍

【0137】

（実施例22）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（表1 化合物番号19）の合成

3-[（3-ベンジルオキシ-4-メチル）フェニル]-3-メチルブチルアルデヒド274mg (0.97ミリモル)、アスパルテーム353mg (1.2ミリモル) 及び10%パラジウム炭素 (50%含水) 100mgをメタノール7mlに加え、これを水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル299mg (0.64ミリモル, 65.5%) を固体として得た。

【0138】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (s, 6 H), 1.58-1.70 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.07-2.42 (m, 4 H), 2.89 (dd, 1 H), 3.03 (dd, 1 H), 3.30-3.40 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.46-4.54 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.15-7.30 (m, 5 H), 8.46 (br s, 1 H), 9.08 (br s, 1 H)。

ESI-MS 471.3 (MH⁺)

甘味度（対砂糖） 60000倍

【0139】

【発明の効果】

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体は、低カロリーで、従来の甘味剤と比較して特に甘味度に優れた性質を有する。本発明により甘味剤として優れた性質を有する新規化学物質を提供することができる。従って、この新規誘導体を甘味剤として使用できる外に、甘味を要求する飲料、食品等の製品に甘味を付与することも可能である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

従来品と比較して特に甘味度に優れた低カロリー物質を提供する。

【解決手段】

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル等の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）を上記課題を解決した優れた甘味剤として使用することができ、故にこれを含有する甘味剤や食品等の提供を可能とする。

【選択図】

なし

出願人履歴情報

識別番号 [00000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社